

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
ESPECIALIZAÇÃO EM ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS

JANINE KARINA HIDEKO ALFENAS HORITA

LÍTIO E SUA UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA NO TRANSTORNO
BIPOLAR

Belo Horizonte

2013

JANINE KARINA HIDEKO ALFENAS HORITA

LÍTIO E SUA UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA NO TRANSTORNO
BIPOLAR

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas.

Área de concentração: Análises Clínicas e Toxicológicas

Orientador: Elisabete Costa Reis Dutra

Belo Horizonte

2013

H8111 Horita, Janine Karina Hideko Alfenas.
Lítio e sua utilização terapêutica no transtorno bipolar / Janine
Karina Hideko Alfenas Horita. - 2013.
36 f. : il.

Orientadora: Profa Elisabete Costa Reis Dutra.

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em
Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da
Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à
obtenção do certificado de Especialista em Análises Clínicas e
Toxicológicas.

1. Lítio. 2. Transtorno bipolar. 3. Terapêutica. 4. Medicamentos
– Administração. I. Dutra, Elisabete Costa Reis. II. Universidade
Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD: 615.5



FOLHA DE APROVAÇÃO

“LÍTIO E SUA UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA NO TRANSTORNO BIPOLAR”

JANINE KARINA HIDEKO ALFENAS HORITA

Monografia apresentada e aprovada em 08/11/2013 pela Comissão

Examinadora constituída pelos seguintes membros:

Elisabete Costa Reis Dutra

Profa. Mestre Elisabete Costa Reis Dutra (Orientadora)

Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas – Fac. Farmácia –
UFMG

Flávia Dayrell França

Flávia Dayrell França (Examinadora)

Doutora em Bioquímica e Imunologia – UFMG

Ora

Ora me falta a esperança

Vivo sem fé

Me foge a lembrança

Do que a vida é

Ora vivo tanta intensidade

Que meu pensamento tem uma velocidade

Que se perde no que falo

Só com remédio me calo

Ora vejo coisas

Ora ouço coisas

Que são só pra mim

Raquel Nicolini

RESUMO

O lítio é utilizado como fármaco de primeira escolha no transtorno de humor bipolar devido a sua ação como estabilizador de humor. Possui efeito tanto na mania quanto na depressão bipolar e apresenta importante ação anti-suicídio. O transtorno bipolar tem se tornado um problema de saúde pública devido a sua gravidade, complexidade e impacto na vida do paciente portador. Incide em cerca de 1 a 2% da população e implica em alto risco de suicídio. É um dos tipos mais graves de transtorno mental, sendo caracterizado por episódios de alteração de humor de difícil controle. A partir disso, faz-se fundamental o seu tratamento. Outras drogas podem ser utilizadas em casos nos quais o lítio não se mostra tão eficaz, como anticonvulsivantes, antipsicóticos, entre outros. Entretanto, apesar do benefício oferecido no tratamento do transtorno bipolar, a utilização do lítio deve ser feita com bastante cautela devido a este medicamento possuir estreita faixa terapêutica e perfis farmacocinéticos muito variáveis, o que ocasiona reações adversas muito severas e efeitos tóxicos muito facilmente, inclusive em doses terapêuticas, fazendo-se de extrema importância a sua monitorização terapêutica. A partir desta, pode-se realizar adequadamente o ajuste de dose de acordo com o perfil de cada paciente. Apesar dos riscos de sua utilização, o lítio oferece risco-benefício compensatório quando utilizado no tratamento do transtorno bipolar.

Palavras-chave: Lítio. Transtorno bipolar. Estabilizadores do humor. Monitorização terapêutica.

ABSTRACT

Lithium is used as a drug of choice in bipolar disorder due to its action as a mood stabilizer. It has as much effect in mania in bipolar depression and major has an anti-suicide. Bipolar disorder has become a public health problem due to its severity, complexity and impact on the lives of the patient. It occurs in about 1 to 2% of the population and involves high risk of suicide. It is one of the most serious types of mental disorder, is characterized by episodes of mood swings unwieldy. From this, it is essential to their treatment. Other drugs can be used in cases where lithium is not shown as effective as anticonvulsants, antipsychotics, among others. However, despite the benefits offered in the treatment of bipolar disorder, the use of lithium should be undertaken with extreme caution because this drug has narrow therapeutic range and highly variable pharmacokinetic profiles, which causes very severe adverse reactions and toxic effects very easily, even at therapeutic doses, making it extremely important to its therapeutic monitoring. From this, it can be adequately perform adjustment according to the dose profile for each patient. Despite the risks of their use, the Lithium offers risk-compensating benefit when used in the treatment of bipolar disorder.

Keywords: Lithium. Bipolar disorder. Mood stabilizers. Therapeutic drug monitoring.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Estrutura do carbonato de lítio.....	25
FIGURA 2 – Mecanismo de ação do lítio no metabolismo do inositol trifosfato, responsável pela liberação do cálcio intracelular.....	26

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Efeitos adversos do lítio.....	29
TABELA 2 – Interações medicamentosas com o lítio.....	31
TABELA 3 – Justificativas para a monitorização sérica de lítio.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE – Antiinflamatório não esteroideal

AMPc – Adenosina monofosfato cíclica

CID 10 – Classificação Internacional de Doenças

ECA – Enzima conversora de angiotensina

FDA – Food and Drug Administration

GABA - Ácido gama-aminobutírico

ISRS – Inibidor seletivo da recaptação de serotonina

THB – Transtorno de Humor Bipolar

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1 Transtorno de humor bipolar.....	14
2.1.1 Mania/ hipomania.....	16
2.1.2 Depressão.....	17
2.1.3 Diagnóstico.....	18
2.1.4 Tratamento.....	18
2.1.5 Adesão ao tratamento.....	23
2.2 Lítio.....	24
2.3 Mecanismo de ação.....	25
2.4 Farmacocinética.....	26
2.5 Ação específica.....	27
2.6 Avaliação clínica.....	27
2.7 Reações adversas.....	29
2.8 Interações medicamentosas.....	31
2.9 Monitorização terapêutica.....	31
3 CONCLUSÃO.....	33
REFERÊNCIAS.....	34

1 INTRODUÇÃO

O lítio é um metal pertencente a família IA da tabela periódica, não sendo encontrado em sua forma livre na natureza. Foi descoberto em 1817 pelo químico Johan August Arfvedson, isolado a partir do metal petalina. O lítio foi introduzido na medicina como substância terapêutica em 1863, no tratamento da gota, entretanto, soluções e suspensões com elevado teor dessa substância foram utilizadas por anos como “cura” para várias doenças (LEAL; FERNANDES, 2002).

Pouco tempo depois da descoberta do lítio, ainda no início do século XIX, Garrod e Hammond defendiam sua utilização para o tratamento da gota e cálculo renal por ácido úrico. Nos anos 20, o lítio foi utilizado como antiepiléptico e tonificante geral e o brometo de lítio como hipnótico. Desde então, os sais de lítio foram pouco utilizados até o fim da década de 1940, quando o cloreto de lítio foi utilizado como sal substituto para cardiopatas e para outras doenças crônicas. Seu uso imprudente levou a várias descrições de intoxicações graves e morte, além de uma considerável notoriedade dos sais de lítio entre os médicos (LEAL; FERNANDES, 2002; BALDESSARINI; TARAZI, 2005; OLIVEIRA *et al.*, 2010).

Em 1949, Cade utilizou o lítio para o tratamento de pacientes psiquiátricos. Ao pesquisar substâncias nitrogenadas tóxicas na urina de pacientes com doença mental para testar em cobaias, administrou sais de lítio na tentativa de aumentar a solubilidade dos uratos. O carbonato de lítio tornou os animais letárgicos e, numa tentativa de indução, administrou carbonato de lítio a vários pacientes psiquiátricos com agitação grave ou mania. Nesse mesmo ano, ele relatou que seu tratamento parecia apresentar um efeito específico na mania. Posteriormente, em 1954, Schou e colaboradores comprovaram a eficácia do lítio para o tratamento de pacientes eufóricos e para a profilaxia do transtorno bipolar (BALDESSARINI; TARAZI, 2005; BALLONE, 2008).

A aplicação do lítio no tratamento de desordens maníacas foi rapidamente aceita na maioria dos países europeus. Entretanto, somente a partir dos anos 70 que o carbonato de lítio começou a ser comercializados nos Estados Unidos para o tratamento da fase maníaca do transtorno bipolar. Isto se deve ao fato de que o lítio, embora apresentasse resultados positivos na redução da hiperatividade, também apresentava danos letais em alguns casos, não sendo inicialmente bem aceito como droga útil. As pesquisas dos efeitos do lítio na estabilização do humor progrediram vagarosamente e apenas em 1970 o Food and Drug Administration (FDA) liberou a sua utilização no tratamento da mania. Posteriormente, foi descoberto que os efeitos letais do lítio se deviam à administração de doses erradas (LEAL; FERNANDES, 2002; OLIVEIRA *et al.*, 2010).

Atualmente, o carbonato de lítio constitui o padrão ouro para o tratamento do transtorno de humor bipolar. Foi o primeiro fármaco aprovado pela FDA para o tratamento desta doença, sendo utilizado há mais de 50 anos como medicamento com propriedades estabilizadoras do humor comprovadas e de escolha nas fases agudas e de manutenção do tratamento. Desde a sua introdução como terapia para a mania em 1949, o lítio manteve-se como fundamental para o tratamento do transtorno bipolar (ROSA *et al.*, 2006; SANTANA; NEVES; SOUZA, 2009; SOUZA *et al.*, 2013).

O transtorno bipolar é uma patologia que não escolhe classe, gênero, sexo, acometendo indistintamente anônimos e famosos. Como exemplo, pode ser citada Virgínia Woolf (1882 – 1941), a qual era uma das mais representativas autoras da chamada modernidade estética. Virgínia era crítica literária, ativista política e uma das líderes do famoso grupo de Bloomsbury, o qual se tornou um elemento decisivo na vida cultural inglesa na primeira metade do século passado. Teve aos treze anos seu primeiro episódio de transtorno bipolar, seguindo-se vários episódios maníaco-depressivos psicóticos, culminando em seu suicídio, em 1941. Virgínia recriava em seus personagens alterações psicopatológicas por ela mesma vivenciadas em suas fases do transtorno bipolar, o que sugere a criatividade como traço genético e facilitador da concepção artística em pacientes bipolares (ARANHA, 2010; CORDÁS; MARCHETTI, 2011).

Outro exemplo que pode ser citado é Vincent van Gogh. O pintor apresentava recorrentes episódios psicóticos, compatíveis com transtorno bipolar, apresentando agitação psicomotora, alucinações e auto-agressão. Seu temperamento era descrito como depressivo, conturbado e auto-punitivo. Apresentava crises cada vez mais frequentes e nos intervalos das mesmas, van Gogh voltava a pintar, retratando em suas obras, de forma cada vez mais realista, seu mundo interior conturbado, descontínuo, solitário e angustiado. Após uma vida marcada por intenso sofrimento psíquico, cometeu suicídio, levando consigo a incerteza de seu diagnóstico definitivo, mas deixando obra de extrema auto-expressividade emocional (DANTAS; RIBEIRO; SILVA JR, 2008).

O objetivo do presente trabalho consiste em realizar uma revisão na literatura sobre o tema lítio e transtorno bipolar. A pesquisa foi feita no período de junho a setembro de 2013, obtendo dados pertinentes ao tema em bancos de dados e livros relacionados. Como metodologia, incluiu a análise das informações obtidas em bases de dados com portal CAPES e SCIELO, utilizando as seguintes palavras chaves: lítio, transtorno bipolar, estabilizadores do humor e monitorização terapêutica. O material bibliográfico constituiu-se de 27 referências.

2 REVISÃO DE LITERTURA

2.1 Transtorno de humor bipolar

O transtorno de humor bipolar (THB) é caracterizado por dois ou mais episódios nos quais o humor e o nível de atividade do sujeito estão profundamente perturbados, sendo que este distúrbio consiste, em algumas ocasiões, de uma elevação do humor e um aumento da energia e da atividade (hipomania/mania). Em outras ocasiões, como na depressão, ocorre rebaixamento do humor e redução da energia e da atividade (OMS, 2008).

Essa doença é considerada um dos mais graves tipos de transtorno mental e envolve aspectos neuroquímicos, cognitivos, psicológicos, funcionais e socio-afetivos. É caracterizado por episódios de alteração do humor de difícil controle, os quais variam em intensidade, frequência e duração, podendo ser do tipo I, com quadros de depressão ou mania; e tipo II, com depressão e hipomania. Além dos episódios clássicos de mania, hipomania e depressão, há ainda aqueles mistos, nos quais ocorrem sintomas característicos tanto da fase de mania/hipomania quanto da depressão (ROCCA; LAFER, 2006; SANTANA; NEVES; SOUZA, 2009; PEREIRA *et al.*, 2010).

O transtorno de humor bipolar é uma doença grave, crônica e de distribuição cosmopolita. É considerado um problema de saúde pública, com prevalência em torno de 1 a 2% da população, havendo alto risco de mortalidade. Está associado a elevadas taxas de tentativa de suicídio, dificuldades escolares, abuso de substância, dificuldades de relacionamento e múltiplas hospitalizações, comprometendo o desempenho social e ocupacional dos pacientes. A taxa de prevalência de suicídio, comparada à taxa observada na população é, em geral, 30 vezes maior. Para a pessoa com transtorno bipolar, a vivência de crises do transtorno é gradativamente acompanhada por perdas e limitações nas várias esferas da vida cotidiana (SOUZA, 2005; MACHADO-VIEIRA *et al.*, 2005; SANTIN; CERESÉR; ROSA, 2005; ROCCA;

LAFER, 2006; MIASSO; CASSIANI; PEDRÃO, 2008; BARATTO; WINTER; FALKENBERG, 2008).

Quando em crise, em especial na fase de mania, o paciente pode apresentar comportamentos agressivos, os quais podem ser dirigidos aos familiares ou outras pessoas do ambiente social. Comportamentos como os de grandiosidade, compulsão e agitação psicomotora são frequentes nesta fase do transtorno e podem gerar preconceito e rejeição pelo grupo social. Quando na fase depressiva, o paciente vivencia intensa angústia, não possuindo motivação para o trabalho, para o autocuidado, para os estudos ou para a manutenção de vínculos. A partir disso, quase sempre, na presença de exacerbação dos sintomas de ambas as fases, pode ser necessária a hospitalização. O transtorno bipolar gera limitações e perdas progressivas, as quais estão associadas principalmente à sintomatologia e, entre outros fatores, aos efeitos colaterais dos medicamentos utilizados. A probabilidade da ocorrência de novos episódios maníacos ou depressivos aumenta a cada episódio subsequente, apesar do tratamento, sendo que o tempo entre os episódios diminui durante o curso do transtorno (MIASSO; CASSIANI; PEDRÃO, 2007; MIASSO; CASSIANI; PEDRÃO, 2008).

É considerada uma doença complexa, apresentando diversos quadros clínicos e vários modelos neurobiológicos e etiológicos que visam explicar o surgimento e a manifestação da doença. Dentre os transtornos psiquiátricos que cursam com psicose, o THB é o único que permite um grau de profilaxia suficiente para manter os pacientes funcionando num nível similar à normalidade. Os sintomas podem aparecer em qualquer idade, sendo o surgimento mais comum entre o início da segunda e meio da terceira década de vida. A etiologia da doença ainda não é conhecida, entretanto muitos estudos apontam para a existência de disfunções complexas incluindo alterações nos receptores e nos pós-receptores de neurotransmissores. Nos estados maníacos, há excesso de noradrenalina nas sinapses adrenérgicas centrais, gerando a hipótese de este neurotransmissor estar diminuído nas sinapses nervosas durante o episódio depressivo (LEAL; FERNANDES, 2002; MACHADO-VIEIRA *et al.*, 2005; SANTANA; NEVES; SOUZA, 2009; PEREIRA *et al.*, 2010).

O transtorno de humor bipolar apresenta como fortes preditores os estressores ambientais, transtornos somáticos e de personalidade, história positiva de transtorno bipolar na família, situação socioeconômica desestruturada e famílias com alta expressão emocional (SANTIN; CERESÉR; ROSA, 2005).

A presença de comorbidades em pacientes bipolares e o seu diagnóstico correto podem influenciar na escolha do tratamento, bem como na resposta do paciente. Entre as comorbidades psiquiátricas e clínicas mais comuns podem ser citadas o transtorno do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo, abuso de drogas, hipo e hipertireoidismo, hipertensão, diabetes, entre outras. É importante observar que tipos de comorbidades o paciente apresenta para uma melhor escolha da droga que melhor se adapta ao seu perfil (SOUZA, 2005; SANTIN; CERESÉR; ROSA, 2005).

Como estratégias terapêuticas, podem ser utilizados antipsicóticos atípicos ou típicos, ou estabilizadores do humor, como o valproato de sódio e, em especial, o lítio. Entretanto, mesmo que as mais adequadas estratégias terapêuticas sejam utilizadas, o curso do transtorno bipolar é frequentemente caracterizado por sintomas crônicos e por altos índices de recaídas e internações. Entretanto, sem os tratamentos modernos, estima-se que os pacientes tipicamente passariam um quarto de sua vida adulta no hospital e metade dela incapacitados (KNAPP; ISOLAN, 2005; MIASSO; CASSIANI; PEDRÃO, 2008; SANTANA; NEVES; SOUZA, 2009).

2.1.1 Mania/ hipomania

A mania pode ser definida como a presença de uma elevação do humor fora de proporção com a situação do sujeito, podendo variar de uma jovialidade descuidada a uma agitação praticamente incontrolável. Esta elevação é acompanhada de aumento da energia, o que leva a hiperatividade, desejo de falar e uma redução da necessidade de sono. Não há manutenção da atenção, havendo frequentemente grande distração (OMS, 2008).

É comum o indivíduo apresentar aumento da autoestima, com ideias de grandeza e superestimativa de suas capacidades. Há perda de inibições sociais, podendo levar a condutas imprudentes, razoáveis, inapropriadas ou deslocadas. Em alguns casos, pode haver presença de sintomas psicóticos, sendo estes caracterizados por ideias delirantes (grandeza), de alucinações (vozes que falam diretamente ao sujeito) ou de agitação, de atividade motora excessiva e fuga de ideias de uma gravidade tal que o indivíduo se torna incompreensível ou inacessível a toda comunicação normal. O portador não possui percepção clara de seu estado de mania, sendo comum negá-lo. A mania envolve perturbação severa, acarretando prejuízos ocupacionais e sociais, podendo haver sintomas psicóticos e necessidade de internações (OMS, 2008; PEREIRA *et al.*, 2010).

Já a hipomania é definida como um transtorno caracterizado pela presença de uma elevação ligeira, porém persistente, do humor, da energia e da atividade, associada em geral a um sentimento intenso de bem estar e de eficácia física e psíquica. Frequentemente, existe aumento da sociabilidade, do desejo de falar, da familiaridade e da energia sexual, havendo também uma redução da necessidade de sono. Entretanto, estes sintomas não são tão graves de modo a atrapalhar o funcionamento profissional ou levar a rejeição social. A euforia e a sociabilidade são por vezes substituídas por irritabilidade, atitude pretensiosa ou comportamento grosseiro. As perturbações do humor e do comportamento não são acompanhadas de alucinações ou ideias delirantes. A hipomania envolve um estado de euforia, entretanto, não está fora do controle, não sendo um estado severo ao ponto de causar prejuízos funcionais acentuados. A hipomania pode ser considerada, pelo indivíduo e por sua família, como normalidade, muitas vezes não sendo relatada, o que pode dificultar o diagnóstico do transtorno bipolar (MORENO, R.; MORENO, D.; RATZKE, 2005; OMS, 2008; PEREIRA *et al.*, 2010).

2.1.2 Depressão

Na depressão, o indivíduo apresenta um rebaixamento de humor, redução da energia e diminuição da atividade. Há alteração da capacidade de experimentação

do prazer, perda de interesse, diminuição da capacidade de concentração, geralmente sendo associadas à fadiga, mesmo após mínimo esforço. Problemas do sono e diminuição do apetite podem ser observados. Há diminuição da autoestima e da autoconfiança, presença do sentimento de culpa e/ou indignação. Pode ser acompanhado de sintomas como perda de interesse ou prazer, despertar matinal precoce, lentidão psicomotora, agitação, perda de apetite, perda de peso e perda da libido. O humor depressivo envolve melancolia, pessimismo, desesperança, podendo o indivíduo apresentar ansiedade, irritabilidade, comportamentos e pensamentos lentificados ou agitação psicomotora, aumento ou redução do sono, energia baixa, desinteresse por atividades que antes eram apreciadas, ideias suicidas e suicídio propriamente dito (OMS, 2008; PEREIRA *et al.*, 2010).

2.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico do transtorno de humor bipolar envolve um processo de investigação e acompanhamento. Entretanto, ainda é um transtorno subdiagnosticado. Dentre os fatores que mais frequentemente podem confundir no diagnóstico diferencial, pode-se citar a desinibição, a labilidade do humor, a agitação psicomotora e os sintomas psicóticos. Para que a diferenciação seja possível, é importante levar em conta os fenômenos do quadro clínico, o aumento de energia e a apresentação cíclica dos sintomas (BARATTO; WINTER; FALKENBERG, 2008; PEREIRA *et al.*, 2010).

2.1.4 Tratamento

Para o adequado controle do transtorno bipolar, é necessário tratamento farmacológico contínuo. O tratamento deve ser multifatorial, envolvendo aspectos biológicos e psicossociais. É interessante a associação do tratamento medicamentoso à psicoterapia a fim de favorecer a adesão ao tratamento (PEREIRA *et al.*, 2010; SOUZA *et al.*, 2013).

O tratamento psicofarmacológico do THB tem a finalidade de restaurar o comportamento, controlar os sintomas agudos e prevenir a recorrência. O tratamento pode ser dividido em três fases: aguda, continuação e manutenção. Os objetivos do tratamento de fase aguda são tratar a mania sem causar depressão e/ou conseqüentemente melhorar a depressão sem causar mania. Na fase de continuação, os objetivos são estabilizar os benefícios, reduzir os efeitos colaterais, tratar até a remissão, reduzir a possibilidade de recaída e aumentar o funcionamento global. E, a fase de manutenção tem como objetivos prevenir a mania e/ou depressão, maximizando a recuperação funcional, mantendo o paciente em remissão. O tratamento também deve ter como objetivo a adesão dos pacientes como forma de eles se manterem eufímicos. A estabilização do transtorno bipolar com a terapêutica medicamentosa é cada vez mais importante, não apenas na remissão dos sintomas e retorno do paciente ao bem-estar, mas também a fim de evitar resultados desfavoráveis a longo prazo (SOUZA, 2005; MIASSO; CASSIANI; PEDRÃO, 2007; PEREIRA *et al.*, 2010).

A terapêutica farmacológica pode apresentar variações e, até o momento, não há uniformidade acerca deste tratamento, manutenção e efeitos colaterais. Quando o paciente apresenta boa resposta no tratamento de fase aguda, as mesmas drogas usualmente continuam sendo utilizadas na fase de profilaxia. O uso de diferentes fármacos associados tem sido uma prática cada vez mais frequente (SOUZA, 2005; PEREIRA *et al.*, 2010).

O tratamento farmacológico do transtorno bipolar consiste na utilização de estabilizadores do humor, antipsicóticos e ainda benzodiazepínicos e antidepressivos. Para a definição de um estabilizador do humor, este deve ser eficaz na mania e nos estados mistos, reduzir a frequência e/ou a gravidade de recorrências maníacas/depressivas, não piorar a mania ou a depressão ou, ainda, induzir mudança ou ciclagem rápida. Lítio, valproato, carbamazepina e lamotrigina são terapêuticas bem estabelecidas, dentre as quais o lítio possui as mais robustas evidências de eficácia profilática (MORENO *et al.*, 2004; SOUZA, 2005).

O lítio é o medicamento de primeira escolha no tratamento de transtorno bipolar, sendo o agente que mais possui evidências como tratamento de manutenção. É eficaz na prevenção de recaídas de mania mais frequentemente que de depressão, porém, apresenta efeito antidepressivo e reduz o risco de suicídio. O lítio revolucionou tanto o tratamento quanto o estudo fenomenológico do transtorno bipolar, e vem sendo cada vez mais utilizado em regimes combinados de tratamento, frequentemente permitindo doses menores e mais bem toleradas de outros medicamentos, aliadas aos benefícios complementares de drogas com diferentes perfis de ação (SOUZA, 2005; BALLONE, 2008).

O lítio diminui crises maníacas e depressivas, bem como a frequência e intensidade das mesmas, além de auxiliar em episódios de crises suicidas. É o único fármaco com efeito anti-suicídio comprovado. Uma vez que, no transtorno bipolar, 15% dos pacientes cometem suicídio ao longo da vida, esta característica deve ser levada em conta na hora da prescrição. Também é eficaz para o tratamento da crise de euforia aguda, produzindo melhora em cerca de 70 a 80% dos pacientes. É cada vez mais utilizado em regimes combinados de tratamento, frequentemente permitindo doses menores e mais bem toleradas de outros medicamentos, aliadas aos benefícios complementares de drogas com diferentes perfis de ação (DEMÉTRIO, 2005; BALLONE, 2008).

O valproato é o anticonvulsivante melhor estudado na mania aguda, sendo muito eficaz na ciclagem rápida, comorbidade com transtornos de ansiedade e abuso de álcool e substâncias. Possui melhor efeito profilático contra os episódios maníacos do que contra episódios depressivos. É preferida a sua utilização em pacientes cardiopatas, nefropatas e dependentes químico. Esse medicamento apresenta resultados indicando eficácia em 60% dos casos, inclusive naqueles que apresentaram resposta insatisfatória ao lítio. Sua ação é devida à sua capacidade de potencializar a função do ácido gama-aminobutírico (GABA) e seu uso crônico eleva a ação central da serotonina em pacientes maníacos, podendo este efeito estar relacionado ao seu uso antimaníaco (MACHADO-VIEIRA *et al.*, 2003; MORENO *et al.*, 2004; MORENO, R.; MORENO, D.; RATZKE, 2005; SOUZA, 2005).

A carbamazepina é um fármaco com propriedades anticonvulsivantes e acredita-se que seus mecanismos básicos de ação sejam devidos a efeitos nos canais iônicos neuronais, como bloqueio dos canais de sódio para reduzir a excitabilidade neuronal, e nos sistemas de transdução de sinais e sináptica. Age como indutor enzimático, reduzindo a concentração sérica de várias substâncias, possuindo alto potencial de interação farmacológica. É indicada como tratamento no início da doença e com um padrão alternativo do humor. Em virtude da eficácia teoricamente semelhante à da carbamazepina, por não agir como autoindutora enzimática e apresentar melhor tolerabilidade, a oxcarbamazepina é indicada a pacientes intolerantes a carbamazepina (MORENO *et al.*, 2004; MORENO, R.; MORENO, D.; RATZKE, 2005; SOUZA, 2005).

A lamotrigina também é um anticonvulsivante, de ação similar a carbamazepina, estabilizando canais de cálcio e sódio e sendo bem tolerada pela maioria dos pacientes. Tem eficácia no tratamento de recaídas depressivas e eficácia mínima na mania, tendo demonstrado resultados favoráveis na manutenção de pacientes bipolares tipo II e ciclagem rápida (MORENO *et al.*, 2004; SOUZA, 2005).

Os antipsicóticos típicos eram o principal tratamento para a agitação e sintomas psicóticos na mania, antes do uso dos sais de lítio. São eficazes no tratamento da mania aguda, mas não demonstram eficácia em tratar depressão bipolar ou no tratamento de manutenção. Atualmente, o uso de antipsicóticos atípicos tem aumentado devido a sua melhor tolerabilidade e eficácia. Sua ação terapêutica provavelmente é devida ao antagonismo ao receptor dopaminérgico (MORENO *et al.*, 2004; SOUZA, 2005).

Os benzodiazepínicos agem sobre os receptores de GABA, sendo este o neurotransmissor inibitório principal no sistema nervoso central. Estudos sugerem que o uso combinado desses fármacos pode ser útil enquanto se aguda o efeito terapêutico do tratamento primário do THB. O clonazepam e lorazepam tem sido utilizados no tratamento agudo da mania por promoverem melhora no sono, uma vez que a insônia piora a mania. Podem também ser utilizados como medicamentos

adjuntos, auxiliando na redução da frequência dos ciclos (MACHADO-VIEIRA *et al.*, 2003; MORENO *et al.*, 2004; MORENO, R.; MORENO, D.; RATZKE, 2005).

Os antidepressivos devem ser utilizados com cautela, uma vez que é observada que seu uso pode induzir mania ou hipomania, bem como a ciclagem rápida. No caso de haver necessidade de seu uso no tratamento do transtorno bipolar, os antidepressivos de primeira escolha são os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e a bupropiona. Se houver indicação, os antidepressivos devem ser utilizados em associação ao estabilizador do humor (MORENO *et al.*, 2004; SOUZA, 2005).

A psicoterapia constitui o tratamento não farmacológico do transtorno bipolar, sendo muito importante para promover a melhoria da qualidade de vida do paciente e sua readequação ao meio social. O uso da psicoterapia, aliado ao tratamento farmacológico pode reduzir os fatores de risco de recorrência, melhorando a adesão. Os principais objetivos da psicoterapia são aumentar a adesão do paciente ao tratamento farmacológico; melhorar o funcionamento social e ocupacional do paciente; detecção mais efetiva de sinais precoces e recorrências; proporcionar ao paciente esclarecimento sobre sua doença e sobre o medicamento por ele utilizado; colaborar com o paciente na forma de como lidar com o estresse causado pela doença e seu tratamento, prevenindo episódios depressivos. Como abordagens psicoterápicas, podem ser citados a psicoeducação, a terapia cognitivo-comportamental, grupo de apoio e terapia familiar (KNAPP; ISOLAN, 2005; SOUZA, 2005; PEREIRA *et al.*, 2010).

O tratamento do transtorno bipolar encontra na sua adesão uma grande e séria problemática, o que implica em consequências como a falta de controle do transtorno, aumento de internações evitáveis e aumentos nos custos dos cuidados de saúde. Portanto, a não adesão e a baixa adesão ao tratamento constituem problemas de saúde pública (MIASSO; CASSIANI; PEDRÃO, 2008; SOUZA *et al.*, 2013).

2.1.5 Adesão ao tratamento

Devido ao fato de o THB exigir tratamento contínuo, a baixa adesão ao tratamento por parte dos pacientes consiste em uma das maiores dificuldades terapêuticas desse transtorno. Pode-se afirmar que, para maior eficácia do tratamento e segurança do paciente, a adesão ao tratamento, o conhecimento sobre a farmacoterapia e a monitorização sérica do lítio são fundamentais (MIASSO; CASSIANI; PEDRÃO, 2008; SOUZA *et al.*, 2013).

Adesão ao tratamento é definida como a extensão em que os pacientes seguem as recomendações médicas. Sendo que o tratamento farmacológico é fundamental para o controle do transtorno bipolar, a adesão à farmacoterapia se faz essencial para que o paciente possa responder de forma satisfatória ao tratamento. Entretanto, são diversos os fatores que contribuem para uma baixa adesão. Em geral, trata-se de fatores ligados ao paciente, o que envolve as atitudes do mesmo, bem como no que este sabe e acredita sobre a doença e o tratamento; abuso de drogas e álcool, características demográficas; sexo; idade; histórico familiar de transtornos mentais; estrutura familiar; tipo de episódio e gravidade do transtorno. Há também fatores ligados ao medicamento como efeitos adversos, interações medicamentosas, longa duração do tratamento. Como fatores ligados ao médico, podem ser citados a atitude e a forma com a qual este profissional interage com o paciente (SANTIN; CERESÉR; ROSA, 2005; BARATTO, WINTER; FALKENBERG, 2008; SOUZA *et al.*, 2013).

A adesão ao tratamento está intimamente ligada ao modo como o indivíduo segue as recomendações dos profissionais da saúde. A baixa adesão à farmacoterapia está associada à pior prognóstico, elevadas taxas de recaídas, hospitalizações e suicídio, além de propiciar a ineficácia do tratamento e prejuízos socioeconômicos (SOUZA *et al.*, 2013).

Existem vários métodos de medida da adesão, entre eles, podem ser citados o auto relato, o monitorização terapêutica do fármaco ou metabólitos, medição de parâmetros fisiológicos, refil, contagem de pílulas, monitoramento eletrônico e escalas de adesão. O método mais utilizado quando se trata de estabilizadores de humor, é a monitorização terapêutica do fármaco (SANTIN; CERESÉR; ROSA, 2005).

2.2 Lítio

O lítio é um elemento químico, pertencente à família IA que compreende os metais alcalinos, sendo o mais leve deles. Possui um elétron na última camada, tornando-se um cátion monovalente, apresentando muita similaridade aos cátions sódio e potássio, os quais possuem importantes funções em organismos biológicos. O nome lítio é derivado da palavra grega “Lithos”, a qual significa pedra, uma vez que, quando descoberto, acreditava-se que estava presente somente em pedras. O lítio pode ser obtido a partir de minerais espodumena, lepidolite, ambligonite, petalite e eucryptite. Não é encontrado na forma livre na natureza. Está presente em minérios, água do mar e em tecidos de plantas e animais. O lítio não apresenta papel fisiológico conhecido, não sendo essencial para a vida (LEAL; FERNANDES, 2002).

Desde sua introdução como terapia para a mania em 1949, o lítio manteve-se como fundamental no tratamento de transtorno bipolar. É o mais antigo fármaco aprovado e mais amplamente estudado para o tratamento do transtorno bipolar, seja na fase aguda ou na de manutenção (LACERDA; SOARES; TOHEN, 2002; SANTANA; NEVES; SOUZA, 2009).

O lítio é o fármaco de primeira escolha no tratamento do transtorno bipolar, preenchendo os critérios para um estabilizador do humor ideal, sendo eficaz tanto no controle da mania e hipomania quanto na depressão, não piorando o polo oposto deste transtorno. Também se mostra eficaz na profilaxia da mania e da depressão,

prevenindo recorrências (DEMÉTRIO, 2005). Seu principal uso terapêutico é feito na forma de carbonato de lítio (FIGURA 1).

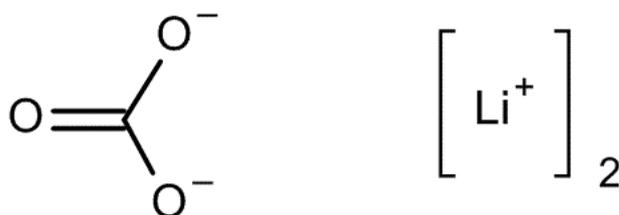


FIGURA 1 – Estrutura do carbonato de lítio
Fonte: Merck, 2013.

2.3 Mecanismo de ação

Embora seja uma droga muito estudada, os mecanismos de ação do lítio não são totalmente conhecidos. Sabe-se que ele altera o transporte do sódio nas células nervosas e musculares provocando uma alteração no metabolismo intraneural das catecolaminas. Devido a sua semelhança com o sódio, o lítio pode substituí-lo parcialmente no transporte de cargas, uma vez que não sofre transporte ativo pela bomba sódio-potássio, ocasionando alteração na excitabilidade da membrana, o que pode estar relacionado com o seu efeito antimaníaco (EUROFARMA; AZEVEDO; MARQUES; IACOPONI, 2000; LEAL; FERNANDES, 2002).

Ainda por sua similaridade com outros elementos, como o sódio, potássio, cálcio e magnésio, o lítio eleva os níveis de serotonina e diminui os níveis de noradrenalina, alterando ainda as concentrações de dopamina, GABA, e acetilcolina. O lítio ainda inibe a adenilciclase, levando a uma diminuição da adenosina monofosfato cíclica (AMPc), exercendo influencia na expressão gênica por interferir no sistema de segundo mensageiro. Reduz a estimulação da adenilciclase por receptores β -adrenérgicos e tende a diminuir o número de receptores α . O lítio interfere no metabolismo do inositol trifosfato (FIGURA 2), responsável pela liberação do cálcio de seus depósitos intracelulares, possivelmente através da inibição de enzimas na

rota de formação do inositol 2,3 (LEAL; FERNANDES, 2002; MACHADO-VIEIRA *et al.*, 2003).

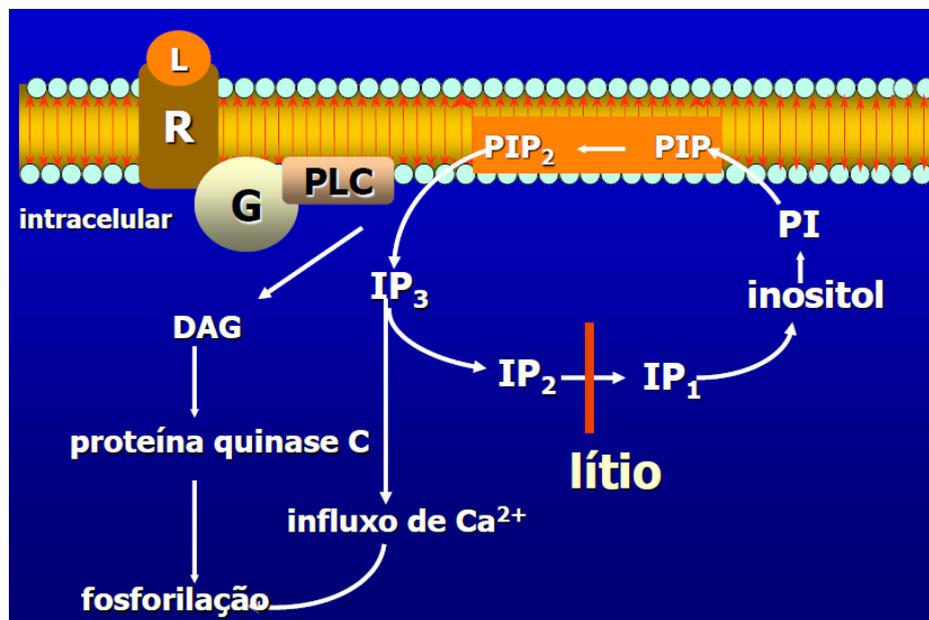


FIGURA 2 – Mecanismo de ação do lítio no metabolismo do inositol trifosfato, responsável pela liberação do cálcio intracelular.

Fonte: ICB / USP, 2011.

2.4 Farmacocinética

O lítio é completamente absorvido pelo trato gastrointestinal em cerca de oito horas. O pico plasmático é atingido por volta de uma a duas horas após a administração de preparações padrão, e cerca de quatro horas para as preparações de liberação lenta. Estas apresentações de liberação prolongada minimizam as concentrações máximas plasmáticas precoces deste íon. É inicialmente distribuído para o líquido extracelular e em seguida gradativamente acumulado em vários tecidos, atravessando lentamente a barreira hematoencefálica. Há uma distribuição preferencial do lítio para alguns tecidos. A ligação às proteínas plasmáticas é inferior a 10% (BALDESSARINI; TARAZI, 2005; OLIVEIRA *et al.*, 2010).

A meia-vida de eliminação é de 18 horas em adolescentes, 20 a 26 horas em adultos e 36 horas em idosos, permitiria o uso em dose única diária em qualquer forma farmacológica. Entretanto, a fim de evitar pico sérico acentuado, é administrado em doses menores de 12 /12 horas nas formas de liberação normal (DEMÉTRIO, 2005).

O lítio é eliminado exclusivamente pelos rins, sendo livremente filtrado pelos glomérulos. Cerca de 80% do lítio filtrado é reabsorvido, de forma semelhante ao sódio, sendo que, em casos nos quais há diminuição do sódio, ocorre aumento da reabsorção do lítio, elevando seus níveis séricos. O lítio não sofre biotransformação (DEMÉTRIO, 2005; OLIVEIRA *et al.*, 2010).

2.5 Ação específica

O lítio é utilizado como agente neurotrópico e neuroprotetor no tratamento em longo prazo de transtornos do humor. De 1949, quando foi introduzido no arsenal terapêutico da psiquiatria até hoje, esse medicamento foi avaliado no tratamento de várias condições neuropsiquiátricas, mas, incontestavelmente, é no tratamento do transtorno bipolar que se tornou mais eficaz e indicado. Isso sugere que ele possua especificidade para o tratamento desse transtorno. As concentrações terapêuticas desse fármaco praticamente não apresentam efeitos psicotrópicos em indivíduos normais, não se comportando como sedativo, depressor nem euforizante, característica que o distingue dos demais psicotrópicos (BALDESSARINI; TARAZI, 2005; BALLONE, 2008).

2.6 Avaliação clínica

O lítio é indicado no tratamento de episódios maníacos nos transtornos bipolares, no tratamento de manutenção de indivíduos com transtorno bipolar, diminuindo a frequência dos episódios maníacos e a intensidade destes quadros. É indicado também na profilaxia da mania recorrente, prevenção da fase depressiva e

tratamento da hiperatividade psicomotora. O lítio pode normalizar os sintomas de fase aguda num período que varia de uma a três semanas. Por causa dessa carência é comum que sempre se inicie o tratamento das crises agudas de euforia com uma associação de lítio com algum outro neuroléptico de ação mais rápida. Depois de conseguido o controle da crise aguda a manutenção poderá ser feita com o lítio, possivelmente de modo exclusivo. O lítio não tem uso indicado em pacientes nefropatas e cardiopatas, indivíduos debilitados ou desidratados, pacientes com níveis séricos de sódio diminuídos. Não é adequada a utilização do lítio durante a gestação e o aleitamento (EUROFARMA; BALLONE, 2008).

Não existe uma relação linear entre a resposta terapêutica ótima e a concentração plasmática do lítio. No tratamento agudo da mania, são recomendados níveis plasmáticos entre 0,8 a 1,4 mEq/L, o que corresponde a 900 a 2400 mg/dia, dividida em duas doses diárias. Na fase de manutenção, os níveis séricos podem ser reduzidos para uma faixa de 0,6 a 1,0 mEq/L, o que equivale a 600 a 1200 mg/dia. Entretanto, as doses devem ser ajustadas individualmente de acordo com a litemia e resposta clínica (EUROFARMA; LEAL; FERNANDES, 2002).

A resposta ao lítio, que é considerado como medicamento de referência utilizado no tratamento do transtorno bipolar, tem se mostrado bastante variável nos diversos estudos clínicos, envolvendo desde uma excelente resposta, com remissão pronta e completa, até completa resistência ao tratamento quando não se percebe nenhuma mudança na frequência, gravidade ou duração dos episódios. O tratamento com lítio parece ter uma melhor eficácia nos pacientes quem apresentam um quadro clássico. Os pacientes com bipolares com ciclagem rápida, episódios mistos, comorbidade com abuso de substâncias, fatores psicóticos, histórico familiar negativo ou mania secundária, não apresentam resposta adequada ao lítio (ROSA *et al.*, 2006; SANTANA; NEVES; SOUZA, 2009).

A eficácia do lítio no tratamento da euforia e da depressão bipolar e na reversão do quadro em pacientes não responsivos a antidepressivos está claramente bem estabelecida. Embora o perfil de tolerabilidade à droga não seja o ideal, há poucas

dúvidas de que o lítio tenha sido literalmente um salva-vidas para milhares de pacientes. Entretanto, a descontinuidade abrupta do tratamento com lítio está associada a uma diminuição de seu nível plasmático, aumentando o risco de recaídas (ROSA *et al.*, 2006; BALLONE, 2008).

2.7 Reações adversas

Mesmo com seu uso adequado, o lítio pode apresentar alguns efeitos colaterais (TABELA 1), sendo os mais comuns tremores e poliúria, com consequente polidipsia. Náuseas, vômitos, diarreia e anorexia também podem ocorrer devido a irritação do trato gastrintestinal e variam de acordo com a dose administrada. A longo prazo, pode ocorrer aumento de peso, o qual deve ser combatido desde o início da litioterapia (LEAL; FERNANDES, 2002; DEMÉTRIO, 2005).

TABELA 1
Efeitos adversos do lítio

Efeitos gerais	Toxicidade aguda	Toxicidade crônica
Náuseas;	Vômitos persistentes;	Hipotireoidismo;
Vômitos;	Diarréia incontrolável;	Hiperparatireoidismo;
Diarréia;	Fraqueza muscular;	Hipercalcemia;
Anorexia;	Tremor intenso;	Hipermagnesia;
Poliúria;	Hiperreflexia;	Nefrite intersticial;
Polidipsia;	Disartria;	Atrofia e fibrose renal;
Tremos das mãos;	Letargia;	Aumento da glicemia;
Aumento de peso;	Sonolência;	Diabetes insípido;
Edema;	Apoplexia;	Leucocitose;
Insônia.	Coma;	Problemas dermatológicos.
	Morte.	

Fonte: LEAL; FERNANDES, 2002.

Há uma diminuição da concentração urinária, podendo ocorrer diabetes insípido nefrogênico em indivíduos mantidos com concentrações terapêuticas. Isso se deve a inibição da ação do hormônio antidiurético. Deve haver cuidado com a administração de lítio em pacientes com a função renal alterada, visto que sua eliminação ocorre

fundamentalmente por via renal. Em geral, o uso correto e continuado não altera a função renal. O lítio pode alterar a função tireoidiana, muitas vezes implicando em hipotireoidismo (DEMÉTRIO, 2005; BALDESSARINI; TARAZI, 2005).

A gravidade de uma intoxicação por lítio depende do pico de concentração sérica, duração da intoxicação e tolerância individual. A toxicidade do lítio está diretamente relacionada às suas concentrações plasmáticas, sendo que níveis acima de 1,5 mEq/L representam maiores riscos. Diarréia, vômitos, sonolência, fraqueza muscular e alterações da coordenação motora podem ser sinais precoces de intoxicação. Litemia superior a 2,0 mEq/L pode implicar em tontura, ataxia, visão borrada, zumbidos e diminuição da capacidade de concentração urinária. Em níveis acima de 3,0 mEq/L, pode ocorrer intoxicação considerada grave implicado em sintomas como turvação de consciência, coma, convulsões e morte (EUROFARMA; LEAL; FERNANDES, 2002; DEMÉTRIO, 2005).

Os efeitos neurotóxicos do lítio geralmente ocorrem em concentrações séricas altas ou em pacientes que apresentam alguns fatores de risco. Tais fatores para o desenvolvimento de intoxicação por lítio incluem idade avançada, overdose, insuficiência renal, utilização de drogas que afetam a função renal (como antiinflamatórios não-esteroidais, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos tiazídicos), diminuição do volume sanguíneo circulante como ocorre na cirrose, na insuficiência cardíaca congestiva e síndrome nefrótica, diminuição na ingestão do sódio, diabetes mellitus e diabetes insípido induzido pela terapia crônica por lítio (AZEVEDO; MARQUES; IACOPONI, 2000; OLIVEIRA *et al.*, 2010).

Os efeitos colaterais do lítio, embora sejam de difícil manejo, não tiram sua posição como tratamento de escolha para transtornos bipolares em todas as faixas etárias. Como a maioria desses efeitos é dose-dependente, é necessária a monitorização periódica de seus níveis séricos, utilizando-a como parâmetro para ajuste de dose. A melhor conduta é a prevenção da intoxicação, esclarecendo ao paciente sobre a importância da hidratação, ingestão de eletrólitos e o reconhecimento de uma

eventual intoxicação em sua fase inicial (DEMÉTRIO, 2005; SANTANA; NEVES; SOUZA, 2009).

2.8 Interações medicamentosas

As principais interações medicamentosas do lítio envolvem sua eliminação renal (TABELA 2). Diuréticos tiazídicos, de alça, poupadores de potássio, assim como inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e antiinflamatórios não esteroidais (AINE) que influenciam na função renal e na depleção de sódio, interferem na eliminação de lítio, elevando a litemia. A utilização concomitante de antipsicóticos típicos pode resultar em aumento da neurotoxicidade do lítio. Entretanto, a relação causal entre esta associação e seus efeitos ainda não é bem estabelecida. Portanto, a monitoração dos pacientes com este esquema terapêutico é de vital importância (EUROFARMA; DEMÉTRIO, 2005).

TABELA 2
Interações medicamentosas com o lítio

Fármaco	Mecanismo de interação
Diuréticos	Excreção diminuída de lítio devido ao aumento da depleção de sódio e da absorção tubular de lítio.
AINEs	Redução da excreção renal de lítio por redução das prostaglandinas.
Inibidores da ECA	Excreção diminuída de lítio devido a diminuição na retenção de sódio por redução da aldosterona.
Haloperidol	Aumento de neurotoxicidade por potencialização da ação do lítio

Fonte: ROSA *et al.*, 2006; LEAL; FERNANDES, 2002.

2.9 Monitorização terapêutica

Um dos métodos mais utilizados para avaliar as taxas de adesão ao lítio é a monitorização da litemia. Além de medir a adesão, ela facilita o ajuste de dose, detecta variações nas concentrações séricas devidas a interações medicamentosas e quadro de intoxicação, sendo fundamental a associação de tal conduta ao

esquema terapêutico. Devido ao baixo índice terapêutico do lítio, é recomendada a dosagem de sua concentração plasmática, garantindo uma utilização mais segura. A monitorização terapêutica é importante para a eficácia do tratamento e segurança do paciente que faz uso desse medicamento. Como a maioria dos efeitos colaterais da utilização desse fármaco é dose-dependente, é necessária a averiguação periódica de sua concentração plasmática, utilizando-a para ajuste de dose (AZEVEDO; MARQUES; IACOPONI, 2000; BALDESSARINI; TARAZI, 2005; ROSA *et al.*, 2006; SOUZA *et al.*, 2013).

São várias as justificativas para a realização da monitorização terapêutica do lítio (TABELA 3). É recomendável que a litemia seja determinada duas vezes por semana durante o tratamento de fase aguda, até a estabilização do quadro clínico. Na fase de manutenção, é adequada a sua determinação ao menos a cada dois meses. A determinação do lítio é padronizada para uma coleta em jejum 12 horas após a última dose do medicamento, sendo que níveis acima de 0,8mEq/L são considerados eficazes para o controle da fase aguda do THB. Alguns pacientes podem necessitar de níveis de lítio mais altos para adequado controle, podendo chegar a 1,2 mEq/L, dependendo da tolerabilidade. Deve haver cautela, pois nem sempre esses níveis estão correlacionados ao lítio intracelular, bem como alguns pacientes podem apresentar intoxicação mesmo com baixos valores de litemia (EUROFARMA; DEMÉTRIO, 2005).

TABELA 3
Justificativas para a monitorização sérica de lítio

Medicamento com baixos índices terapêuticos;
Medicamento com início de ação lento;
Variação interindividual da eliminação;
Dificuldade de estabelecer a dose eficaz empiricamente;
Dificuldade de estabelecer a dose não tóxica empiricamente;
Doença renal, com menor eliminação do lítio;
Suspeita de não adesão ao tratamento;
Suspeita de interação medicamentosa;
Confirmação de efeito clínico ou tóxico.

Fonte: ROSA *et al.*, 2006.

3 CONCLUSÃO

O lítio vem sendo utilizado a mais de 50 anos no tratamento do transtorno bipolar, sendo o primeiro fármaco aprovado pelo FDA para a terapia farmacológica deste transtorno. O transtorno de humor bipolar é um problema de saúde pública, constituindo um transtorno grave, crônico, com grande impacto social e na qualidade de vida do paciente.

Outros fármacos podem ser também utilizados no tratamento do transtorno bipolar, entretanto, nenhum é tão eficaz quanto o lítio, o qual se enquadra adequadamente no conceito de estabilizador do humor e é o único com efeito anti-suicídio comprovado. Os demais fármacos são indicados quando não há resposta adequada ao lítio.

A utilização do lítio no tratamento do transtorno bipolar implica em problemas como estreita faixa terapêutica, efeitos adversos, interações medicamentosas e tolerabilidade, os quais podem ser manejados. É importante priorizar a segurança do tratamento adotando medidas como o esclarecimento do paciente e seus familiares quanto a sua terapêutica, sendo também de fundamental importância a monitorização terapêutica dos níveis plasmáticos desse medicamento para ajuste das doses, adesão ao tratamento e melhor custo benefício da droga. Apesar dos problemas acerca de sua utilização, o lítio constitui o fármaco de primeira escolha no tratamento do transtorno bipolar, apresentando viabilidade na relação risco-benefício.

REFERÊNCIAS

ARANHA; Maurício. Temperamento forte e bipolaridade. **Ciências & Cognição**; v. 15, n. 1, p. 294-295, 2010.

AZEVEDO, Yara; MARQUES, Cíntia de Azevedo; IACOPONI, Eduardo. Ataxia prolongada associada à intoxicação por lítio. **Casos Clin Psiquiatria**, v. 2, n. 1, p. 18-20, 2000.

BALDESSARINI, Ross J.; TARAZI, Frank I. Fármacos e o tratamento dos transtornos psiquiátricos: psicose e mania. In: Goodman e Gilman. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005. p. 365-385.

BALLONE, G. J. Lítio e litoterapia. In: **PsiquWeb**, 2008. Disponível em: <www.psiqweb.med.br>. Acesso em 27 jul. 2013.

BARATTO, Leopoldo; WINTER, Evelyn; FALKENBERG, Miriam. Avaliação da adesão à farmacoterapia com lítio e da percepção do tratamento medicamentoso entre pacientes bipolares do hospital universitário de Florianópolis, Brasil. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 27, n. 6, p. 820-825, 2008.

CARBOLITIUM: comprimido revestido. Responsável técnico: Sônia Albano Badaró. São Paulo: Eurofarma. Bula de medicamento.

CORDÁS, Táki Athanássios; MARCHETTI, Renato Luiz. Quem tem medo de Virgínia Woolf?: psicopatologia, tempo e criatividade em Mrs. Dalloway. **Rev Psiqu Clín**, n. 38, v. 6, p. 261-264, 2011.

DANTAS; Fábio Galvão; RIBEIRO, Clarissa Dantas; SILVA JR, Windsor Ramos. Epilepsia em celebridades. **J Epilepsy Clin Neurophysiol**, n. 14, v. 2, p. 71-75, 2008.

DEMÉTRIO, Frederico Navas. Manejo clínico do lítio. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 62, n. 3, mar. 2005.

KNAPP, Paulo; ISOLAN, Luciano. Abordagens psicoterápicas no transtorno bipolar. **Rev. Psiqu. Clín.**, n. 32, v. 1. p. 98-104, 2005.

LACERDA; A. L. T.; SOARES, J. C.; TOHEN, M. O papel dos antipsicóticos atípicos no tratamento do transtorno bipolar: revisão de literatura. **Rev Bras Psiquiatr**, n. 24, v. 1, p. 34-43, 2002.

LEAL, A. C. M.; FERNANDES, A. S. G. Lítio e a sua aplicação na psicose maníaco-depressiva. **Biologias**, Lisboa, v. 6, fev. 2002.

MACHADO-VIEIRA, R.; SCHWARTZHAUPT, A. W.; FREY, B. N.; LENADRO, J. J.; CERESÉR, K. M. M.; SILVEIRA, L. N.; ZANATTA, L. M.; GARCIA, P. F.; POLLET, P.; BRAGA, V. F.; CERESÉR JR, V. H.; GAUER, G. Neurobiologia do transtorno de humor bipolar e tomada de decisão na abordagem psicofarmacológica. **R. Psiquiatr. RS**, n. 25, v. 1, p. 88-105, abr. 2003.

MACHADO-VIEIRA, Rodrigo; BRESSAN, Rodrigo A.; FREY, Benício; SOARES, Jair C. As bases neurobiológicas do transtorno bipolar. **Rev. Psiq. Clín.** n. 32, v. 1, p. 28-33, 2005.

MIASSO, Adriana Inocenti; CASSIANI, Silvia Helena de Bortoli; PEDRÃO, Luiz Jorge. Estratégias adotadas por pessoas com transtorno afetivo bipolar e a necessidade de terapêutica medicamentosa. **Esc Anna Nery R Enferm**, n. 11, v. 2, p. 240-247, jun. 2007.

MIASSO, Adriana Inocenti; CASSIANI, Silvia Helena de Bortoli; PEDRÃO, Luiz Jorge. Transtorno afetivo bipolar e terapêutica medicamentosa: identificando barreiras. **Rev Latino-am Enfermagem**, n. 16, v. 4, jul.-ago. 2008.

MORENO; R. A.; MORENO, D. H.; RATZKE, R. Diagnóstico, tratamento e prevenção da mania e da hipomania no transtorno bipolar. **Rev. Psiq. Clín.** n. 32, v. 1, p. 39-48, 2005.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M.; RATZKE, R. Anticonvulsivantes e antipsicóticos no tratamento do transtorno bipolar. **Rev Bras Psiquiatr**, n. 26, v. 3, p. 37-43, 2004.

OLIVEIRA, J. L.; SILVA JUNIOR, G. B.; ABREU, K. L. S.; ROCHA, N. A.; FRANCO, L. F. L. G.; ARAÚJO, S. N. H. A.; DAHER, E. F. Nefrotoxicidade por lítio. **Rev Assoc Med Bras**, v. 56, n. 5, p. 600-606, 2010.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10**. Disponível em <<http://cid10.bancodesaude.com.br/cid-10/capitulo-v-transtornos-mentais-e-comportamentais>>. Acesso em 20 jul. 2013.

PEREIRA, L. L.; DIAS, A. C. G.; CAERAN, J.; COLLARES, L. A.; PENTEADO, R. V. Transtorno bipolar: reflexões sobre diagnóstico e tratamento. **PERSPECTIVA, Erechim**, v. 34, n. 128, p. 151-166, dez. /2010.

ROCCA, C. C. A.; LAFER, B. Alterações neuropsicológicas no transtorno bipolar. **Rev Bras Psiquiatr.**, v. 28, n. 3, p. 226-237, 2006.

ROSA, A. R.; KAPCZINSKI, F.; OLIVA, R.; STEIN, A.; BARROS, H. M. T. Monitoramento da adesão ao tratamento com o lítio. **Rev. Psiq. Clín.** v. 33, n. 5, p. 249-261, 2006.

SANTANA, R. C.; NEVES, L. V. M.; SOUZA, R. P. A utilização do lítio no transtorno afetivo bipolar e seus efeitos adversos, evidenciando a ataxia cerebelar. **Cadombá – Revista Virtual**, v. 5, n. 2, p. 202-211, jul./dez. 2009.

SANTIN, Aida; CERESÉR, Keila; ROSA, Adriane. Adesão ao tratamento no transtorno bipolar. **Rev. Psiq. Clín.**, v. 32, n. 1, p. 105-109, 2005.

SOUZA, C.; VEDANA, K.G. G.; MERCEDES, B. P. C.; MIASSO, A. I. Transtorno bipolar e medicamentos: adesão, conhecimento dos pacientes e monitorização sérica do lítio. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 21, n. 2, mar./abr. 2013.

SOUZA, Fábio Gomes de Matos. Tratamento do transtorno bipolar – eutímia. **Rev. Psiq. Clín.**, n. 32, n. 1, p. 63-70, 2005.